



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

**MULTIRESISTENCIA ANTIMICROBIANA DE *Pseudomonas*
aeruginosa Y LOS FACTORES ASOCIADOS EN EL CENTRO**

MÉDICO ABC

**PROTOCOLO DE TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

ASESOR: DRA. LAURA JÁUREGUI CAMARGO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ



MÉXICO, D.F.

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Javier Elizalde

Jefe de investigación y Enseñanza Médica

Dr. Francisco Moreno Sánchez

Jefe del curso de Medicina Interna

Dra. Laura Jáuregui Camargo

Asesor de tesis y Médico adjunto del curso de Medicina Interna

AGRADECIMIENTOS

Cuando uno tiene la misión de agradecer algo corre uno el peligro de olvidar a alguien de vital importancia sin embargo me arriesgare a hacerlo, con la siguiente aclaración: sí lo hago, no es fue mi propósito.

Es imperativo que no olvide a los maestros de medicina y quiero agradecer en especial a aquellos que no solo enseñan medicina, sino también enseñan de la tarea de vivir, de vivir en al medicina, no de-, ni por-, sino con la medicina que más importante y eso no cualquiera lo hace bien, al Dr. Rafael Trejo Estrada, Dr. Ménahem Shueke Esses, Dr. Israel Podolsky R. y Dr. Sergio Cañedo, mil gracias.

También aquellos que me enseñaron el arte médico con sus enseñanzas y pacientes, y paciencia: Dr. Víctor Ángel, Dr. Julio Sandoval, Dr. Jacobo Kelber, Dr. Fco. Moreno Sánchez, Dra. Laura Jáuregui, Dr. José Alberto Rojas, Dr. Luis Domínguez, Dr. Olivera, Dr. Cano, Dr. Alegría, Dr. Héctor Montiel, Dra. Brenda Krabtree, entre otros que espero no olvidar.

Debo dejar un obligado apartado especial para un maestro de la medicina y caballero por sobre todas las cosas Dr. Juan Canoso. Muchas Gracias.

Es más fácil agradecer en grupo por ejemplo a mis maestros de las guardias e la generación espontánea, de ellos con fraternal agradecimiento a mis amigos el Dr. Padua, Dr. Magaña, y dos maravillosas doctoras, Lirio López e Ivette Neme, a todos ellos por su amistad, tiempo, confianza y enseñanzas.

A mis compañeros de generación que se han vuelto de mis amigos incondicionales y hermanos: Joya, Kary, Gaba, Lalo y Paul Uribe.

No puedo olvidar a los que se fueron y me dejaron su amistad para siempre: Mon, Dany y Picos. Ahora a los niños, porque aunque me vaya siempre los llamare así: Army, Irma, Manuel, Gaby, RC Pao, Adrianita, Rocío, Moisés, ME, y por su puesto la Dra. Padua y no me puedo olvidar de RMC la Dra. Raquel Mendoza. A todos ustedes por el apoyo o confianza depositados este tiempo gracias. Debo agregar a los pequeños por aguantar los embates de R1y un servidor: JG, JM, Héctor, Gil, Eugenia, y en especial RC Pam y Ron.

He olvidado algunos a propósito y son para el final, gracias a los que son como mis hermanos de siempre y para siempre: Ivo, Raúl, Leo y Elvira, gracias por compartir esta aventura, que por fin se acaba.

A todos una vez más ¡gracias!.

DEDICATORIA

“No me es difícil encontrar a las personas a quienes dedicar en este logro, y no solo esta tesis si no lo que significa en mí desarrollo personal y profesional, esta es una merecida dedicatoria a mis padres por dos principales razones, la primera el de darme la oportunidad de vivir y luchar a su lado en este maravilloso camino que es la vida y aprender de ustedes lo importante que es luchar por ser mejor, siempre de manera honesta, y congruente a mis principios. La segunda es por nunca dudar de mí y apoyarme en cada uno de los proyectos que iniciado a lo largo de los últimos años. No puedo olvidar a mis dos cómplices incondicionales, mis hermanos (SOL y WRIEL) siempre a mí lado esperando que diera otro paso en mi desarrollo personal. Finalmente a la mujer de mi vida, Sandra, por hacer mi vida mejor y complementarme como ser humano...te amo.”

Eliel Ordaz Rivera

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO----- | 6 |
| JUSTIFICACIÓN----- | 14 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS----- | 15 |
| HIPÓTESIS----- | 16 |
| MATERIAL Y MÉTODOS----- | 17 |
| ANÁLISIS ESTADÍSTICO----- | 19 |
| RESULTADOS----- | 20 |
| DISCUSIÓN----- | 24 |
| CONCLUSIONES----- | 27 |
| BIBLIOGRAFÍA----- | 28 |
| TABLAS Y ANEXOS----- | 30 |

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

Antes del desarrollo de técnicas modernas en microbiología existía evidencia de que *Pseudomonas aeruginosa* fue causa de infecciones en heridas graves o infecciones quirúrgicas. En 1850 Sédillot describe una secreción azul-verdosa asociada con estas infecciones. Luke posteriormente observa los bacilos en este tipo de secreciones y en 1882 fue Gessard quien aisló y designó al microorganismo que finalmente conoceríamos como *Bacillus pyocyaneus*. Osler en 1925 describe que el microorganismo parecía ser más bien agente oportunista que infectaba los tejidos lesionados y no la causa primaria de la lesión, así es como en los años 60s *P. Aeruginosa* emerge como una de las principales causas de infecciones nosocomiales.

Pseudomonas aeruginosa es el mayor patógeno de la familia Pseudomonaceae, un bacilo Gram. negativo cuyas principales características de laboratorio son la producción de pigmentos de color azul-verdoso llamado piocianina o pioverdina, las colonias son planas con una apariencia metálica y en ocasiones gelatinosa. El cultivo con olor característico a tortilla, este microorganismo crece en medios aeróbicos pero puede desarrollarse en anaeróbicos en presencia de nitratos. Es un organismo común en el medio ambiente especialmente en el agua y suelo. (1)

Pseudomonas aeruginosa se considera en agente **nosocomial**, lo cual refleja la facilidad para crecer en una gran variedad de ambientes con los mínimos componentes nutricionales, fuera del hospital puede encontrarse comúnmente en el suelo, agua y plantas, además de colonizar ocasionalmente humanos sanos así como animales, es capaz de tolerar temperaturas de hasta 45° C a 50° C , sin embargo no tolera un ph ácido de 4.5 o menor, puede encontrarse en agua, drenajes y duchas, coloniza la piel en superficies húmedas como axilas, oídos, y perine. En el equipo de hospital que tiene contacto con agua como trapeadores, ventiladores, soluciones de limpieza y maquinas que procesan alimentos encuentra excelentes reservorios. (1,9)

La infección nosocomial es usualmente atribuida a la adquisición del organismo en el hospital particularmente en pacientes sometidos a ventilación mecánica, uso de antibióticos, quimioterapia o cirugía. Sin embargo hasta el 7% de los humanos sanos son portadores de *P.aeruginosa* en garganta, mucosa nasal y piel, e incluso se reportan aislamientos del 24% en heces. (1)

Muchos pacientes particularmente aquellos que tienen ventilación mecánica serán colonizados pero la mayoría no desarrollaran infecciones serias, la colonización gastrointestinal es generalmente secundaria al uso de antibióticos los cuales alteran el equilibrio de la flora intestinal, por aspiración de la vía aérea superior colonizada. (1,9)

Por lo anterior es importante determinar los sitios de origen así como prevelece de *P. aeruginosa* en el ambiente hospitalario para lograr un efectivo control epidemiológico de la infección.

La *Pseudomonas aeruginosa* es causa de **Bacteremia**, con una mortalidad en años previos cercana al 50% y en pacientes neutropenicos de hasta el 70%, porcentajes que han variado desde la aparición de los antibióticos betalactámicos, en publicaciones recientes se le atribuye una mortalidad del 24% al 44% dependiendo de lo adecuado que sea el tratamiento antimicrobiano y la severidad de la enfermedad, sin embargo la mortalidad reportada en pacientes no-neutropenicos puede ser menor al 15%, en el pasado los clásicos pacientes con bacteremia fueron los **quemados** y **neutropenicos**, pero ahora representa menos del 10% de las bacteremias en pacientes neutropenicos. Los sitios de bacteremia más comunes actualmente son vías respiratorias y urinarias, probablemente relacionado al uso de ventiladores y catéteres urinarios. El principal sitio de infección de *P. aeruginosa* es a nivel pulmonar este microorganismo figura entre el primero y segundo lugar como agente causal de **neumonía** asociada a **ventilador**, además recientes reportes de neumonía adquirida en la **comunidad** lo reportan como causa del 7-9% de las neumonías que ingresan al hospital. Esta infección tiene un apreciable rango de mortalidad del 70% al 80%.(1,2, 9)

También es responsable de infecciones de vías respiratorias crónicas en pacientes con lesiones estructurales permanentes como es el caso de **fibrosis quística** y **bronquiectasias** (1,9) .Es un agente causal de infecciones articulares y óseas ya sea por vía hematógica, por continuidad, o inoculación directa. Es causa de **osteomielitis** vertebral en ancianos con infecciones de vías urinarias. Y de artritis séptica esternoclavicular en adictos a drogas intravenosas. La osteomielitis de los miembros pélvicos generalmente es secundaria a heridas por punción. Otras no menos importantes son las desarrolladas en pacientes con úlceras, ya sean por decúbito, pacientes diabéticas o secundarias enfermedad vascular periférica arterial o venosa.

Las infecciones en ojo por *P.aeruginosa* resultan de la directa inoculación del agente sobre un tejido dañado por trauma generalmente secundario a los lentes de contacto produciendo una **queratitis** de evolución variable pero en la mayoría de los casos agresiva en 48 h. esta es considerada una emergencia ya que existe un alto riesgo de pérdida de la visión. Las infecciones asociadas a oído van desde el oído de nadador frecuente en niños, a la **otitis maligna externa** originalmente descrita en diabéticos, y ahora en pacientes con SIDA, ancianos e inmunocomprometidos, la cual puede dejar importantes secuelas e inclusive causar la muerte de los pacientes.

Es causa de otras infecciones adquiridas en la comunidad como foliculitis, **ectima gangrenoso**, además de **endocarditis** en adictos a drogas intravenosas, **peritonitis** o infección de catéteres en pacientes en diálisis peritoneal. (1,9)

Datos reportados en unidades de cuidados intensivos indican que *P.aeruginosa* causa el 3% de las infecciones por diseminación hemática, 21% de las neumonías, 10% de las infecciones de vías urinarias, 13% de infecciones de ojo, piel, nariz y oído, así como el 5% de las infecciones cardiovasculares.

Desde la introducción de las penicilinas con actividad contra *Pseudomonas* (ticarcilina, piperacilina) así como cefalosporinas de tercera, cuarta generación y carbapenémicos existe una continua mejora en los antibióticos con cobertura antipseudomonas, reportes de la literatura actual han mostrado emergencia de resistencia a múltiples medicamentos incluyendo betalactámicos, quinolonas y aminoglucósidos, haciendo que los médicos busquen nuevas alternativas terapéuticas, inclusive regresar al antiguos antibióticos como polimixina E. Las *Pseudomonas aeruginosa* tiene múltiples determinantes genéticos que le confieren resistencia a los antibióticos, los cuales pueden actuar de manera conjunta o aislada, la mayoría asociados a la producción de beta lactamasas (Grupo 1 de Bush, OXA, PER, IMP, GES y VIM) que degradan los

carbapenemicos, estas enzimas pueden asociarse con mutaciones que incrementan el numero de bombas de salida especificas para betalactámicos, lo cual puede resultar en mayor resistencia. En el caso de los aminoglucósidos pueden causar resistencia ya sea por alteración de la permeabilidad al antibióticos y por bombas de salida especificas, además de la codificación de genes que alteran a los antibióticos. (1, 2,8)

La última clase de antibióticos con actividad antipseudomonas son las quinolonas existen mutaciones en el microorganismo que tienen como resultado la perdida de la actividad del antibiótico combinada con la producción de bombas de salida. (1,8)

El Tracking resistance an the United Status Today surveillance study examino la susceptibilidad de 2394 casos de *Pseudomonas aeruginosa* con los siguientes patrones de susceptibilidad entre 2001 y 2003: Piperacilina/tazobactam 86%, Ceftazidima 80%, ciprofloxacina 68%, Levofloxacino 67 % Gentamicina 73% e Imipenem 82%. Con un porcentaje de multiresistencia (resistencia a 3 ó más antibióticos) del 9.9% en 2003 comparado con el 7.2% del 2001. (9) En unidades de cuidados intensivos de Estados Unidos se reportan resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a Imipenem del 21% y a fluoroquinolonas de hasta el 29.5% así como para cefalosporinas de tercera generación del 31.1%

Numerosos factores se han asociado a resistencia en unidades de terapia intensiva, el principal es el uso importante de antibióticos en pacientes en estado crítico, ya sea durante su estancia intrahospitalaria o previo a su ingreso. Otras variables asociadas a resistencia son uso de dispositivos invasivos como tubos endotraqueales, catéteres intravasculares y urinarios, periodos prolongados de estancia intrahospitalaria, inmunosupresión, desnutrición, así como la transmisión de agentes multiresistentes por personal con poco apego a las técnicas de control de infecciones, equipo contaminado y hacinamiento.(3, 5, 6,7)

Las infecciones causadas por agentes multiresistentes están asociadas a más alta mortalidad, a mayor estancia en unidades de terapia intensiva y hospitalización en general, se ha postulado que el incremento en la mortalidad es secundario a los esquemas antimicrobianos inadecuados para estos gérmenes. La terapia antimicrobiana inadecuada se asocia a mayor estancia en unidades de terapia intensiva, incremento en la duración bajo ventilación mecánica e incremento en los costos. Un estudio con pacientes en unidades de cuidados intensivos mostró un aumento en la morbilidad y mortalidad asociadas a el uso de esquemas inadecuados comparados con aquellos que reciben adecuados antibióticos (52% vs. 12%). (3)

JUSTIFICACIÓN

La susceptibilidad de los agentes como *Pseudomonas aeruginosa* varía entre poblaciones y es distinta entre las diferentes unidades hospitalarias, sumado a esto la aparición de nuevos patrones de resistencia en los microorganismos, estos patrones son influenciados por diversos factores como uso indiscriminado de antibióticos, el tiempo de estancia intrahospitalaria entre otros antes descritos, plantean un problema complejo para el clínico actual, ya que sus pacientes se ven afectados por agentes infecciosos más agresivos, con morbilidad y mortalidad más altas, así como un elevado costo del tratamiento para dichos gérmenes. Esto obliga a cada uno de los centros hospitalarios a conocer de manera más precisa los agentes microbianos a los que se enfrentan sus pacientes, así como los factores que favorecen las resistencias locales a fin de establecer las conductas más eficaces en el manejo de los enfermos de su práctica diaria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Centro Médico ABC no existe un estudio dirigido a determinar los patrones de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* local, ni los factores asociados a estos últimos. También es importante establecer la frecuencia con que los clínicos se enfrentan a *Pseudomonas* múltiresistente en este Centro Médico y los posibles esquemas antibióticos a los cuales serían candidatos los pacientes infectados por estos agentes. Determinar si podemos continuar usando esquemas recomendados por la literatura no parece ser la conducta más viable, y segura para nuestros pacientes.

OBJETIVOS:

- 1.- Reportar la frecuencia de cultivos positivos con *Pseudomonas aeruginosa* en el Centro Médico ABC durante el periodo de junio 2005 a mayo 2006.
- 2.- Determinar el patrón de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa multiresistente* en el Centro Médico ABC.
- 3.- Determinar la frecuencia de múltiresistencia de *Pseudomonas aeruginosa*.
- 4.- Determinar los factores asociados a la múltiresistencia de *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes de Centro Médico ABC.

HIPÓTESIS DE TRABAJO:

El patrón de resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosa* en el Centro Médico ABC es diferente al reportado en la literatura médica.

El porcentaje de múltiresistencia reportada para *Pseudomonas aeruginosa* en el Centro Médico ABC es mayor al reportado en la literatura médica.

Los factores asociados a multiresistencia de *Pseudomonas aeruginosa* son diferentes en los pacientes del Centro Médico ABC comparados con los de la literatura médica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional, descriptivo de corte transversal y retrolectivo. La población incluida fueron los pacientes adultos (mayores de 18 años) con cultivos positivos para *Pseudomonas aeruginosa* en el Hospital ABC en el periodo comprendido entre junio del 2005 y mayo del 2006 (un año), los reportes de sensibilidad *in Vitro* de los cultivos se obtuvieron directamente del departamento de microbiología del Centro Médico ABC. El sistema de sensibilidad utilizado fue MicroScan de acuerdo con los procedimientos establecidos por el *National Committee on Clinical Laboratory standards* (NCCLS). Los datos clínicos se obtuvieron de los expedientes electrónicos de dichos pacientes la base del archivo médico.

Excluimos aquellos cultivos repetidos de un mismo paciente en un periodo menor de 30 días a partir de la toma del primer cultivo positivo para *P.aeruginosa* y así no duplicar la información, además excluimos aquellos cultivos donde la patología clínica referida en el expediente no tuviera correlación alguna con un sitio de probable infección, ya que éstos podrían tratarse de contaminaciones de los cultivos sin importancia clínica real. Los factores asociados a múltiresistencia analizados en la base de datos son: edad, sexo, origen del paciente al momento de admisión (casa u institución médica), localización del paciente dentro del hospital (UTI o no UTI), sitio de la infección (bacteremia, pulmón, abdomen, vías urinarias, piel y tejidos blandos etc.), si el paciente se encontraba bajo ventilación mecánica asistida en cuyo caso el periodo mínimo debería de ser mayor a 24 HR, con uso de catéteres urinarios, si recibió antibióticos los 30 días previos al ingreso

hospitalario y de ser afirmativo el tipo de antibiótico recibido, éstos agrupados como: penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, penicilinas con actividad anti-pseudomonas, quinolonas y aminoglucósidos. Además de condiciones clínicas asociadas como insuficiencia renal (definida por creatinina sérica mayor a 2 mg/dl a su ingreso) trasplante de algún órgano sólido, diabetes mellitus, malignidad, trasplante de médula ósea, uso crónico de esteroides, (no se incluyeron aquellos con uso de esteroides inhalados o los que se utilizan como parte del protocolo de tratamiento choque séptico) hepatopatía, infección por VIH, días de estancia intrahospitalaria hasta que el cultivo fue positivo.

Se definió adquisición nosocomial de la infección si el cultivo positivo se obtenía después de 48 horas de estancia intrahospitalaria o dentro de las primeras 48 h si el paciente provenía de otra institución hospitalaria, finalmente si se encuentra bajo tratamiento de hemodiálisis o recibió transfusiones en el periodo previo al desarrollo los cultivos positivos (5, 6,7). Multiresistencia (primer grupo) se definió como la presencia de resistencia igual o superior a tres antibióticos con actividad antipseudomonas basándonos en los reportes de sensibilidad rutinarios de Centro Médico (9),y el resto fueron incluidos en el grupo no multiresistente (segundo grupo), finalmente el último dato recabado fue el índice de mortalidad.(6)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables numéricas se describieron usando media o desviación estándar ($M \pm DS$) ó con mediana e intervalo intercuartilar [Md (25-75)] en dependencia de la distribución de la muestra (normal o no). Las comparaciones entre los grupos se hicieron con prueba t de student ó U de Mann Whitney. Las variables categóricas se describieron en frecuencia y porcentaje [n (%)], y se compararon con X^2 ó exacta de Fisher, según comprendiera, considerando significancia estadística sí $p < 0.05$. Para este análisis se utilizó SPSS V 14.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 134 cultivos positivos para *P. aeruginosa* en el Centro Médico ABC en el periodo de mayo del 2005 a junio del 2006, excluimos un total de 54 de ellos, 37 de los cuales representaban cultivos repetidos de algún paciente. Los restantes 19 cultivos se excluyeron por dos razones: 4 por que el expediente clínico no mostró tener correlación clínica con algún sitio de infección, por lo cual se consideraron como contaminación de la muestra según las variables antes descritas y 15 se excluyeron por no contar con un expediente en el archivo electrónico del centro médico, esto se explica en base a que no todos los cultivos reportados en el área de microbiología representan pacientes internados, algunos de estos cultivos pertenecen a áreas como cirugía ambulatoria y/o urgencias, donde los pacientes permanecen transitoriamente sin que se genere un expediente de internamiento.

Finalmente se incluyeron en la búsqueda para expediente electrónico los restantes 78 cultivos y su sensibilidad, de los cuales 44 eran de sexo masculino y 34 del femenino, el numero de cultivos con *Pseudomonas* multiresistentes fue de 40 (51.2%) y no multiresistentes 38 (48.8%), la media de edad para el grupo multiresistente fue de 60.9 ± 16 años y de 67.2 ± 18 en el grupo no multiresistente, el 50% del grupo multiresistente eran de sexo masculino, y en el grupo no multiresistente el 67%, en el 95% de los casos del primer grupo los

pacientes ingresaron provenientes de su casa y el 97% del otro grupo. Los pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva fueron el 55% en el grupo con multiresistencia y del grupo no multiresistente 47%.

Se encontraron como infección nosocomial en el grupo multiresistente el 55% de los casos y del grupo no multiresistente 44.7%. El tiempo para que se obtuvieran cultivos positivos tuvo una Md (25°-75°) de 7 (1-15) para en primer grupo y 3.5 (0-11) en el segundo. Ninguno de los datos antes mencionados con una diferencia estadística significativa. (ver tabla 1)

Insuficiencia renal se encontró en 12.5% en el grupo multiresistente y 13.2% en el no multiresistente, en tratamiento dialítico el primer grupo con 7.5% y sin algún caso en el segundo grupo. Con diagnóstico de EPOC el 7.5% en el grupo multiresistente y 13.2% en el no multiresistente, el porcentaje de malignidad en el primer grupo fue de 22.3% y 13.2% en el segundo. Dos pacientes (5%) con trasplante de médula ósea en el grupo multiresistente, en este grupo también encontramos 6 pacientes (15%) con diabetes mellitus, y dos en grupo opuesto, y dos hepatópatas en ambos grupos. Recibieron un total de 6 pacientes (15%) transfusiones en el grupo de multiresistencia y solo dos (5.3%) en el grupo no multiresistente. El 17.5% del primer grupo recibía esteroides de forma crónica comparado con el 10.5% del segundo grupo. El uso de catéteres urinarios fue de 25 (62%) para el primer grupo y 17 (44.7%) del segundo así como el uso de ventilador de 15 (37.5%) y 10(26%) respectivamente. (ver tabla 2)

Del grupo con multiresistencia 30 pacientes (75%) habían recibido algún tipo de antibiótico en los últimos 30 días comparado con 14 (36%) del grupo no multiresistente, con una *P* significativa de 0.001. En dos casos los pacientes recibieron penicilinas en el primer grupo y uno (2.3%) en el segundo. Cefalosporinas 18 (45%) y 10 (26%) en el multiresistente y no multiresistente respectivamente. Carbapenems en 13 (32%) casos del primer grupo y un solo caso (2.6%) en el segundo con una *P* de 0.031. Las quinolonas fueron administradas en 15 (37.5%) del grupo multiresistente y 6 (16%) del no multiresistente con una *P* significativa de 0.031. Los aminoglucósidos en 6 (15%) y 4 (10.5%) respectivamente. Las penicilinas con actividad anti-pseudomonas fueron administradas en 7 (17.5%) pacientes del primer grupo y 2 (5.3%) del segundo. (ver tabla 3)

En el patrón de sensibilidad del grupo multiresistente fue el siguiente: 100% (40 casos) de las pseudomonas cultivadas eran resistentes a cefalosporinas de 3ª generación, 90% a cefalosporinas de 4ª generación, 77% a carbapenems, 77% a piperacilina/tazobactam, 82% a ticarcilina/clavulanato, 75% a monobactams, 90% a quinolonas y 82% a aminoglucósidos. En cambio la sensibilidad en el grupo no multiresistente se encontró que el 34% de los microorganismos eran resistentes a cefalosporinas de 3ª generación, 2.6 % a cefalosporinas de 4ª generación, y un porcentaje similar en los casos de carbapenems, piperacilina/tazobactam, ticarcilina/clavulanato, En el caso de quinolonas se observó una resistencia del

7.9%, aminoglucósidos el 5.3% y ningún caso de resistencia fue encontrado para monobactams. El grado de significancia estadística al compara ambos grupos tuvo una P menor de 0.001 en todos los casos.

El último dato analizado fue la mortalidad asociada a multiresistencia, donde encontramos 8 (20%) casos comparado con 2 (5.3%) del grupo sin multiresistencia con una P significativa de 0.05. (ver tabla 4)

DISCUSIÓN

En nuestro estudio fue diseñado para identificar los casos de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente, el patrón de sensibilidad del germen así como los posibles factores asociados, es de destacar inicialmente que el 51% (40 casos) de las *Pseudomonas a.* cultivadas en el Centro Médico ABC pertenecen al grupo de multiresistentes. Esto plantea una problemática para el clínico ya que de antemano se enfrenta a un microorganismo con características patogénicas agresivas y se suma la multiresistencia en más del 50% de los casos. Además contrasta con el 9.9% de multiresistencia publicado en las series, justificando la realización de estudios de nuestra población para conocer las resistencias locales.

Nosotros no encontramos diferencias poblacionales significativas en relación al sexo y edad de los pacientes. El estudio no mostró que el ser ingresado a la unidad de terapia intensiva y provenir de otra unidad hospitalaria se asociara con la infección del microorganismo multiresistente. Lo mismo observamos en el caso de los pacientes con infección nosocomial. Sin embargo observamos cierta tendencia (P de 0.118) para asociar en el número de días de estancia hospitalaria y la adquisición del microorganismo múltiresistente, lo cual parece lógico ya que los pacientes con más días de internamiento se exponen por tiempo más prolongado a factores para adquirir infecciones por agentes nosocomiales como *Pseudomonas*, así como los asociados a multiresistencia.

Insuficiencia renal, EPOC, hepatopatía y uso crónico de esteroides así como la colocación de catéteres urinarios no representaron un factor asociado con multiresistencia, sin embargo, en los casos de pacientes en hemodiálisis, malignidad, trasplante de medula ósea, diabetes mellitus y transfusiones durante el internamiento existe una tendencia de asociación con multiresistencia tal vez no evidente estadísticamente por el número reducido de casos estudiados. Debemos mencionar que ninguno de los cultivos positivos para *P.aeruginosa* se presentó en pacientes con fibrosis quística o trasplante de órgano sólido que formaban parte de las variables iniciales del estudio, por lo que no aparecen en los cuadros de resultados.

En caso del uso de antibióticos en los 30 días previos existe una asociación claramente significativa (P 0.001), ya el 75% de los pacientes con *Pseudomonas* multiresistentes habían recibido algún tipo de antibiótico del los grupos seleccionados, comparado con el 36% del grupo no resistente, al analizar estos grupos de antibióticos encontramos que carbapenémicos con una (P 0.001) y quinolonas con (P 0.031) son los antibióticos que se asociaron a microorganismos multiresistentes. No así para penicilinas, cefalosporinas y aminoglucósidos.

En cuanto al patrón de sensibilidad del microorganismo múltiresistente encontramos que el 100% de las *Pseudomonas a.* eran resistentes a cefalosporinas de 3ª generación, un 90% lo fueron a cefalosporinas de 4ª generación, 77% a carbapenems y piperacilina/tazobactam, ticarcilina /clavulanato un 82%, a quinolonas el 90% del microorganismo, a aminoglucósidos el 82%, finalmente el grupo con menos resistencia fue monobactams con un 75%. Esto refleja la problemática a que se enfrenta al clínico a elegir un esquema antibiótico de un germen multiresistente en nuestra institución y clara mente justifica el uso de esquemas asociando múltiples antibióticos a fin de erradicar las infecciones por estos agentes.

La última variable analizada fue la mortalidad asociada al microorganismo multiresistente que a pesar de lo reducido de la muestra resulto estadísticamente significativa con P de 0.05, ya que en grupo de multiresistencia encontramos que 8 pacientes habían fallecido, comparado con solo 2 del grupo no multiresistente.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio encontramos que el 52% de las *Pseudomonas aeruginosa* cultivadas en Centro Medico ABC son multiresistentes. El factor asociado a esta multiresistencia en nuestro medio fue en uso de previo de antibióticos (P 0.001], de éstos, los carbapenemicos (P 0.001) y fluoroquinolonas (P 0.001) son los asociados a multiresistencia. Estos microorganismos se asocian a mayor mortalidad (P 0.05). Además existe una tendencia para relacionar hemodiálisis, malignidad, trasplante de medula ósea, diabetes mellitus y transfusiones a multiresistencia que no demostramos estadísticamente probablemente por el tamaño de la población estudiada.

Bibliografía

1.-Mandell, Bennett & Dolin: *Pseudomonas aeruginosa*. Principles and Practice of Infectious Diseases, 6th ed., Chapter 216 2005 pag. 2587-2610.

2.-Kaye et al: *Pathogens resistant to antimicrobial agents: epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management*. Infectious Disease Clinics of North America Vol.18 (2004) pag.467-511.

3.-Fish et al: *Antimicrobial Resistance: Factors and Outcomes*. Critical Care Clinics Vol. 22 (2006) pag.291-311.

4.-Fridkin et al: *Antimicrobial resistance in intensive care units*. Clinics in Chest Medicine Vol. 20 #2 (June 1999) pag. 303-316.

5.-Gasink et al: *Fluoroquinolone-resistant Pseudomonas aeruginosa: Assessment of Risk Factors and Clinical Impact*. The American Journal of Medicine (2006) Vol. 119 # 526 pag. 19-25.

6.-Raymond et al: *Impact of antibiotic-resistant gram-negative bacilli infections on outcome in hospitalized patients*. Critical Care Medicine .Vol. 31 #4 (April 2003).

7.-Georges et al: Risk of emergence of *Pseudomonas aeruginosa* resistance to B-lactam antibiotics in intensive care units. *Critical Care Medicine* (2006) Vol. 34 # 6

8.-Hujer et al: Antibiotic resistance in the institutionalized elderly. *Clinics in Laboratory Medicine* Vol. 24 (2004) pag.346-361.

9. - Ramphal : Epidemiology and pathogenesis de *Pseudomonas aeruginosa* infection . Up to date December 2005.

10.- Nicolle LE, Strausbaugh LJ, Garibaldi RA, Infections and antibiotic resistance in nursing homes. *Clin Microbiol Rev* 1996;1-17.

11. - John JF, Jr, Ribner BS, Antibiotic resistance in long-term care facilities. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1991;12:245-50.

12. - Bush K. New beta-lactamases in gram-negative bacteria diversity end impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 2001;32:1087-9.

13. – Kang CI, Kim SH, Kim HB, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia : risk factors for mortality and influence of delayed receipt of effective antimicrobial therapy on clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003; 37:745-751.

ANEXOS Y TABLAS (Tabla No 1)

| Variables | Multiresistentes N =40 | No Multiresistente N =38 | P |
|---|---------------------------|--------------------------------|--------|
| Edad (años), M±DE | 60.9±16.6 | 67.2±18.8 | 0.12* |
| Sexo masculino, n (%) | 20 (50) | 24 (63.2) | 0.24† |
| Procedencia de casa, n (%) | 38 (95) | 37 (97.4) | 0.519‡ |
| Ingresado a UTI, n (%) ‡ | 22 (55) | 18 (47.4) | 0.500‡ |
| Infección Nosocomial, n (%) | 22 (55) | 17 (44.7) | 0.365† |
| Tiempo de hospitalización para cultivos positivos, Md (25°-75°) | 7 (1-15) | 3.5 (0-11) | 0.118§ |

M±DE: Media y desviación estándar, n (%): Número y porcentaje, Md (25°-75°): Mediana e intervalo intercuartilar,

P: Nivel de significancia, * Prueba t de Student, Prueba χ^2 ‡ Prueba exacta de Fisher § Prueba U de Mann-Whitney

(Tabla No.2)

| Variables | Multiresistentes N =40 | No Multiresistente N =38 | P |
|----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|--------|
| Insuficiencia Renal, n (%) | 5 (12.5) | 5 (13.2) | 0.598‡ |
| Hemodiálisis, n (%) | 3 (7.5) | 0 | 0.130‡ |
| EPOC, n (%) | 3 (7.5) | 5 (13.2) | 0.327‡ |
| Malignidad, n (%) | 9 (22.3) | 5 (13.2) | 0.283† |
| Trasplante de Medula Ósea, n (%) | 2 (5) | 0 | 0.260‡ |
| Diabetes Mellitus, n (%) | 6 (15) | 2 (5.3) | 0.149‡ |
| Hepatopatía, n (%) | 2 (5) | 2 (5.3) | 0.67‡ |
| Transfusiones, n (%) | 6 (15) | 2 (5.3) | 0.15‡ |
| Uso crónico de esteroides, n (%) | 7 (17.5) | 4 (10.5) | 0.376† |
| Catéter Urinario, n (%) | 25 (62) | 17 (44.7) | 0.116† |
| Ventilador, n (%) | 15(37.5) | 10(26) | 0.290‡ |

P: nivel de significancia, n (%): Número y porcentaje, † Prueba t de Student, ‡ Prueba χ^2 .

(Tabla No 3)

| Variables | Multiresistentes N =40 | No Multiresistente N =38 | P |
|--|---------------------------|--------------------------------|--------|
| Uso de antibióticos en los 30 días previos, n (%) | 30 (75) | 14 (36) | 0.001† |
| Grupo de antibiótico previamente usado | | | |
| Penicilinas, n (%) | 2 (5) | 1 (2.6) | 0.519‡ |
| Cefalosporinas, n (%) | 18 (45) | 10 (26) | 0.086† |
| Carbapenems, n (%) | 13 (32) | 1 (2.6) | 0.001† |
| Penicilinas anti-pseudomonas, n (%) | 7 (17.5) | 2 (5.3) | 0.089‡ |
| Quinolonas, n (%) | 15 (37.5) | 6 (16) | 0.031† |
| Aminoglucósidos, n (%) | 6 (15) | 4 (10.5) | 0.402‡ |

P: nivel de significancia, n (%): Número y porcentaje, † Prueba t de Student, ‡ Prueba χ^2 .

(Tabla No.4)

| Patrón de resistencia | Multiresistente N =40 | No multiresistente N =38 | P |
|--|--------------------------|--------------------------------|---------|
| Cefalosporinas de 3 ^a generación, n (%) | 40 (100) | 13 (34) | <0.001† |
| Cefalosporinas de 4 ^a generación, n (%) | 36 (90) | 1 (2.6) | <0.001† |
| Carbapenems, n (%) | 31 (77) | 1 (2.6) | <0.001† |
| Piperacilina/tazobactam, n (%) | 31 (77) | 1 (2.6) | <0.001† |
| Ticarcilina/clavulanato, n (%) | 33 (82) | 1 (2.6) | <0.001† |
| Monobactams, n (%) | 30 (75) | 0 (0) | <0.001† |
| Quinolonas, n (%) | 36 (90) | 3 (7.9) | <0.001† |
| Aminoglucósidos, n (%) | 33 (82) | 2 (5.3) | <0.001† |
| | | | |
| Muerte, n (%) | 8 (20) | 2 (5.3) | 0.05‡ |

P: nivel de significancia, n (%): Número y porcentaje, † Prueba t de Student, ‡ Prueba χ^2 .